Aus dem Anatomischen Institut der Freien Universität Berlin
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. Willy Schwarz

ELEKTRONENMIKROSKOPISCHE UNTERSUCHUNGEN DER DEGENERATION AM NERVUS OPTICUS DER KATZE NACH LICHTKOAGULATION

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Edith Riss
aus Stuttgart

1977

Aus dem Anatomischen Institut der Freien Universität Berlin

Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. Willy Schwarz

Elektronenmikroskopische Untersuchungen der Degeneration am Nervus opticus der Katze nach Lichtkoagulation

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an den Medizinischen Fachbereichen

der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Edith Riss

aus Stuttgart

Referent: Professor Dr. med. Dietrich von Keyserlingk

Korreferent: Professor Dr. H. Schneider

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 23. November 1977

UNIV. LEIDEN BIBL.

Inhaltsverzeichnis Seite

I. Einleitung ..... 1 - 2

II. Literaturübersicht .....

A) Die Phagozyten ..... 3 - 5

B) Fixer und mobiler Abbau ..... 5 - 6

C) Axonauflösung und -zerfall ..... 6 - 7

D) Intraaxonale Veränderungen ..... 7 - 8

E) Interpretation der Axonveränderungen ..... 8 - 9

F) Degenerationsgeschwindigkeit von Axonen 9

G) Veränderungen und Abbau der Myelinscheide ..10

H) Phagozytose von Myelin .....11 - 12

III. Material und Methoden .....13 - 15

IV. Befunde

Lichtmikroskopische Befunde .....16 - 20

Elektronenmikroskopische Befunde .....21 - 25

V. Zusammenfassung der Befunde .....26 - 28

VI. Diskussion .....29 - 31

VII. Zusammenfassung .....32 - 33

VIII. Literaturverzeichnis .....34 - 42

Abbildungen

Lebenslauf

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549616_0063

I. Einleitung

Untersuchungen über Degenerationsvorgänge am Nervus opticus wurden bisher mehrfach durchgeführt, und zwar mit unterschiedlichen, teils widersprüchlichen oder widersprüchlich erscheinenden Ergebnissen. Voneinander abweichende Befunde sind einerseits in den verschiedenen Tierspezies, andererseits im experimentellen Vorgehen und unterschiedlichen Färbemethoden begründet.

Die vorliegende Degenerationsstudie über den Nervus opticus der Katze wurde aus zwei Gründen durchgeführt:

A) Der Nervus opticus ist ein Teil des Gehirns, verläßt dieses aber wie ein peripherer Nerv. Er ist damit ein ideales Objekt für allgemeine Degenerationsstudien im ZNS, die mit jenen im peripheren Nervensystem in Bezug auf den zellulären Abbau, die Degenerationsgeschwindigkeit und Regenerationsprozessen verglichen werden können.

Da bei der vorliegenden Arbeit auf Grund der angewandten Lichtkoagulation keine Trümmer- oder Quetschzone, also keine traumatischen Degenerationen im Nerven verursacht wurden, war zu erwarten, daß wir nur die reine sekundäre Faserdegeneration beobachten werden.

B) Der andere Grund der zu dieser Arbeit führte, ist das Interesse an der noch immer ungeklärten Frage, ob es efferente

Fasern im Nervus opticus der Katze gibt.

Da mit dem Elektronenmikroskop immer nur relativ kleine Bezirke übersehen werden können wurden gleichzeitig Semidünnschnitte lichtmikroskopisch betrachtet.

II. Literaturübersicht

A) Die Phagozyten

Die eingangs erwähnten Widersprüche betreffen vor allem die am Abbau beteiligten Zelltypen. Die Phagozytose ist verschiedenen Zellen zugeschrieben worden. Nach der klassischen auf Hortega zurückgehenden Vorstellung übernimmt die Mikroglia diese Funktion (Rio-Hortega, 1932).

Mikrogliazellen kommen aus dem perivaskulären Bindegewebe oder aus den Meningen. Dies wurde nach elektronenmikroskopischen Untersuchungen zunächst geleugnet. Die ersten elektronenmikroskopischen Arbeiten konnten nur zwei Arten identifizieren, nämlich Astro- und Oligodendrozyten (Mugnaini und Walberg, 1964, Maxwell und Kruger, 1965, Wendell-Smith, 1966).

Die Arbeitsgruppe um Vaughn fand in ihrer elektronenmikroskopischen Arbeit eine Zellart, die sich von Astro- und Oligodendrozyten unterschied (Vaughn und Peters, 1967 und 1968). Da nach ihren Untersuchungen diese Zellen neuroepithelialen Ursprungs waren, vermieden sie den Begriff Mikroglia, weil letztere per definitionem nach Hortega mesenchymaler Herkunft sein sollen, d. h., aus meningealen und adventitiellen Zellen stammen. Stattdessen wurden folgende Bezeichnungen verwandt: kleine Glioblasten, dritter Neurogliazelltyp und

multipotente Gliazellen.

Mori und Leblond, 1969, kamen bei Anwendung einer modifizierten Hortegamethode nach licht- und elektronenmikroskopischen Untersuchungen zu dem Ergebnis, daß der sogenannte dritte Neurogliazelltyp mit der Mikroglia identisch ist. Auch Vaughn und Peters verwenden in späteren Arbeiten den Begriff "Mikroglia".

Die bei der Degeneration als Phagozyten auftretenden Zellen werden im Hinblick auf ihre Zuordnung zu den genannten unterschiedlichen Zelltypen widersprüchlich eingeordnet.

Die von Westrum (1969) benannten reaktiven phagozytierenden Oligodendrozyten bezeichnete Vaughn als Mikroglia. Cook und Wisniewsky (1973) und Cook (1974) wiederum bezeichnen in ihrer Arbeit die von Vaughn Mikroglia genannten Zellen im degenerierenden Nervus opticus als Oligodendrozyten. Nach Vaughn beträgt der Anteil der Mikroglia 4 - 5 % der Neuroglia im Nervus opticus der Ratte (Vaughn und Peters, 1968, Vaughn et al., 1970). Verschiedene Autoren belegten, daß auch die Astrozyten phagozytieren (Mc Mahan, 1967, Pecci Saavedra et al., 1969, Kruger und Hamori, 1970).

Bei Stichverletzung in der Okzipitalregion der Maus fanden Konigsmark und Sidman, 1963, daß zwei Drittel der Phagozyten aus dem Blut stammten.

Turner und Singer, 1974, beobachteten bei einer elektronenmikroskopischen Studie am degenerierenden Nervus opticus des Molchs aus dem Blut stammende Phagozyten. Auch Perizyten phagozytieren in unterschiedlichem Ausmaß je nach Art der Läsion, wie am Nervus opticus der Ratte nachgewiesen wurde (Vaughn, 1965, Vaughn und Pease, 1970).

B) Fixer und mobiler Abbau

Eine Unterscheidung des Abbaus wird in Bezug auf Lokalisation und Mobilisation der phagozytierenden Zelltypen gemacht. Man unterscheidet demnach einen "fixen" vom "mobilen" Abbau.

Einige Autoren (Stanek, 1959, Schlote, 1970) stimmen in ihren Angaben überein, daß der Abbau zerfallender Axone und sich auflösender Markballen im ZNS überwiegend durch fixe Gliazellen geschieht, d. h., Gliazellen, die in loco die Funktion von Phagozyten übernehmen. Fixer Abbau beobachtet man allgemein dort, wo das Ausmaß der Schädigung nicht so groß und ein verhältnismäßig geringerer Anfall von Zelldetritus und Abbauprodukten entsteht. Im Gegensatz dazu ist der mobile Abbau bei massiver Läsion wie z. B. in der Trümmer- und Quetschzone durch wandernde Zellen wie Blutmakrophagen und an den Ort der Läsion wandernde Gliazellen oft verbunden mit dem gehäuften Auftreten von Fettkörnchenzellen. Die Art des Abbaus ist auch speziesabhängig. Im ZNS niederer Säugetiere überwiegt der

fixe Abbau, bei Primaten wie z. B. beim Pavian und Menschen herrscht mehr der mobile vor (Knick, 1908, Jakob, 1912, Daniel und Strich, 1969).

Bei Degenerationsstudien ist durchaus zu erwarten, daß in einer Region mehr der fixe und in einer anderen eher der mobile Abbau stattfindet. Dann stellt sich die Frage, ob hier präexistente regionale Unterschiede deutlich werden, oder ob die Befunde versuchsbedingt sind. Versuchsplanung und Interpretation müssen diese Zusammenhänge berücksichtigen.

C) Axonauflösung und -zerfall

Zwei Arten der Formveränderung sind im wesentlichen beim Abbau des Axons in Abhängigkeit von der Schädigung beobachtet worden (Hirano, 1972).

I) Invagination der glialen und axonalen Plasmamembranen in das Axoplasma unter den folgenden Bedingungen:

1) Thiaminmangel im peripheren Nerven bei Ratten (Collins et al., 1964)
2) lokale Abkühlung okzipitaler Nervenfasern beim Kaninchen
3) systemische Triäthyltin-Intoxikation
4) zerebrales Ödem bei der Katze
5) periphere myelinisierte Axone der Katze nach Acrylintoxikation.

Es sei darauf hingewiesen, daß Singer, 1968, ähnliche Konfigurationen am unbehandelten Ischiadikusnerv bei Xenopus beobachtet hat. Es soll sich um eine enge Beziehung zwischen Axon und Schwann'scher Zelle handeln, um den Transport von Material vom einen zum anderen zu erleichtern.

II) Ein Ausdehnen des periaxonalen Raumes haben andere Arten der Schädigung zur Folge, wie z. B.:

1) zerebrales Ödem (Tani und Evans, 1965)
2) Bleineuropathie (Lampert und Schochet, 1968)

Dabei wurde gelegentlich auch eine Verdrehung der Myelinscheide unter Bildung von Myelinringen oder -ovoiden im periaxonalen Raum gesehen (Webster, 1962).

Verbreiterung des periaxonalen Raumes wurde gelegentlich auch als präparativer Artefakt gefunden (Hirano, 1972).

D) Intraaxonale Veränderungen

Veränderungen am Axon, wie Verlust der Organellen im Axoplasma bei aufgetriebenem Axon, wurden unter pathologischen Bedingungen beobachtet, wie z. B. bei Zyanidintoxikation, Hypoglykämie, Hypoxie und beim experimentellen Glaukom (Hirano, 1972).

Ein Organellenverlust ist jedoch nicht immer mit aufgetriebenem Axon gekoppelt.

Die granuläre Desintegration von Neurofilamenten, Neurotubuli und vesikulären Elementen im distalen axonalen Segment tritt beim durchtrennten peripheren und zentralen Nerven auf.

Eine weitere Veränderung des peripheren Axons - herdförmige Anhäufung von Mitochondrien, Verdichtungskörpern und Vesikeln - fand im frühen Stadium der Wallerschen Degeneration Webster, 1962. Das gleiche beschrieb Tani, 1964, beim Nervus opticus.

Strukturanhäufungen gelten bei den genannten Autoren als allgemeine Reaktion auf unterschiedliche Schädigungen. Welche morphologischen Veränderungen vorherrschen soll dabei vom momentanen Stadium des Axons nach dem Trauma abhängen.

E) Interpretation der Axonveränderungen

Reaktionen auf eine Läsion werden in vier Stadien eingeteilt: in ein reaktives, degeneratives, regeneratives und dystrophes.

Im reaktiven Stadium werden Verdichtungskörper, zahlreiche Mitochondrien und Vesikel bei verdicktem Axon

gesehen. Im degenrativen Stadium sollen flocculäre Verdichtungskörper und granuläre Zelltrümmer und im regenerativen Stadium viele tubuläre Vesikel, filamentöse Formen, "modofizierte" Mitochondrien neben membranösen Verdichtungskörpern vorliegen. Im dystrophen Axon wurden viele Filamente, Mitochondrien, Vesikel und unübliche Strukturen geschildert (Hirano, 1972, Webster, 1962).

F) Degenerationsgeschwindigkeit von Axonen

Nach detaillierten lichtmikroskopischen Untersuchungen am Nervus opticus sind sich etliche Autoren darüber einig, daß dicke Fasern schneller degenerieren als dünne (Cajal, 1928, Crevel und Verhaart, 1963, Donovan, 1967, Schlote, 1970, Barry, 1973). Crevel und Verhaart beobachteten jedoch, daß die Äste der dünnen Fasern vor den Ästen der dicken degenrieren. Auf Grund elektronenmikroskopischer Untersuchungen wurde gegenteilig beobachtet, daß dünne Fasern früher als die dicken degenerieren (Mugnaini und Walberg, 1964, Guillery, 1970). Guillery wies in seiner Arbeit auf Grund eines verschiedenen Färbeverhaltens nach, daß es mindestens zwei völlig verschiedene Fasertypen gibt. Daraus folgerte er, daß die Degenerationsgeschwindigkeit von anderen Faktoren als der Faserdicke bestimmt wird.

G) Veränderungen und Abbau der Myelinscheide

Wie die Myelinscheide auf Läsionen reagiert, läßt sich ebenfalls folgendermaßen aufgliedern:

1) Vesikuläre Auflösung findet man bei
   a) experimenteller allergischer Enzephalomyelitis (Lampert, 1965,1967)
   b) Spinalwurzeln von Guillain-Barré-Patienten (Wisniewski et al., 1969)

Dabei treten zahlreiche gleichförmige Vesikel mit annähernd gleichem Durchmesser auf. Die Vesikelwand soll der Myelinscheide nachgebildet sein.

2) Granuläre Degeneration ist charakteristisch für
   a) Alzheimer Krankheit
   b) Jakob-Creutzfeld-Syndrom
   c) Multiple Sklerose

Bei diesen genannten Krankheiten degeneriert Myelin, indem sich dichte granuläre Zelltrümmer formen. Solche Granula wurden in Myelinscheiden gesehen, deren äußere und innere Lamellen intakt erschienen.

H) Phagozytose von Myelin

Die Myelinscheide im ZNS stellt sich auch nach Verlust des Axons noch für längere Zeit intakt dar. Erst die in Gang gekommenen Phagozyten verdauen dann das Myelin. Alteriertes Myelin wurde in Phagozyten gefunden. Als Beispiel für einen solchen Vorgang stehe die Wallersche Degeneration im ZNS.

Bei anderen pathologischen Geschehen, wie dem Guillain-Barré-Syndrom und bei der experimentellen allergischen Neuritis machten Lampert und Wisniewski, 1965, 1969, mononukleare Zellen für den Zusammenbruch der Myelinscheide verantwortlich. Sie interpretierten in diesem Zusammenhang solche Zellen als immunokompetent. Anderen Autoren gelang dieser Nachweis bei gleichem pathologischem Material nicht.

Eine weitere Form des Myelinzerfalls, die "wabenförmige Desintegration" sei noch erwähnt.

1) Sie wurde gedeutet als primärer, ischämischer und intravitaler Markscheidenzerfall (Schlote, 1970).

2) Lampert und Schochet, 1968, Masurovsky et al., 1967, beschrieben sie nach Bleiintoxikation am Nervus ischiadicus und nach Röntgenbestrahlung von Hinterwurzelfasern in vitro.

Dagegen wurde bei der indirekt ausgelösten sekundären Faserdegeneration die wabenförmige Myelindesintegration nicht gesehen.

Noch eine Variante des Myelinscheidenzerfalls dokumentierten Hirano et al., 1968, mit der Zystenbildung bei Zyanidintoxikation und nach Gabe von Triäthyltin.

III. Material und Methoden

Wir verwendeten für diese Studie vier ausgewachsene gesunde Katzen. Die Tiere wurden nach Nembutalnarkose und Atropinisiertung a m linken Auge photokoaguliert (O' Malley Xenon lightcoagula tor, Clinitex Inc., Danvers, Mass. USA). Der Koagulationserfolg wurde mit dem Augenspiegel kontrolliert. Nach unterschiedlichen Überlebenszeiten von 8 und 14 Tagen, 4 und 10 Wochen untersuchten wir die Nn optici links und rechts. Die rechten Nn optici dienten als Kontrolle

Perfusion und Fixierung

Die Versuchstiere wurden mit 40 mg/kg Körpergewicht Nembutal narkotisiert. Ca eine Stunde später konnte der Eingriff beginnen mit dem Freipräparieren und Eröffnen der Trachea und folgender Sauerstoffbeatmung. Hierauf wurden Bauchraum und Thorax eröffnet und die Aorta freigelegt. Das Perikard wurde mit einer Iridektomieschere gespalten. Mit einer feinen gebogenen Pinzette wurde der Aortenbogen unterbrückt, ein Faden durchgezogen und über der Aortenwurzel zu einem losen Knoten geschlungen, damit hier später die Perfusionskanüle gelegt werden konnte. Nach kurzer Erholungspause für Atmung und Herzaktion des Tieres wurden in die Herzspitze 1 ml 2%iges Natriumnitrit und gleich anschließend 0,5 ml handelsübliches Heparin injiziert um Gefäßkonstriktion und Blutgerinnung zu verhindern.

Die Aorta wurde in Zwerchfellhöhe abgeklemmt, die Herzspitze abgeschnitten und die künstliche Beatmung beendet. Die Perfusionskanüle mußte jetut schnell in den linken Ventrikel bis durch die Aortenklappe geschoben werden, wo sie mit Hilfe der zuvor gelegten Ligatur eingebunden wurde. Darauf wurde der rechte Vorhof eingeschnitten um Blut und Fixans möglichst rasch abfließen zu lassen.

Als Fixans nahmen wir 500 ml einer Lösung von 1 % Glutaraldehyd, 1 % Formaldehyd in 0,12 M Phosphatpuffer mit 0,02 mM $CaCl_2$ bei einem pH von 7,4. 250 ml dieser Lösung flossen in den ersten 5 - 10 min unter einem Druck von 152 cm Wassersäule ein, der Rest tropfte über 40 min nach.

Präparation und Fixation des Materials

Nach dem Fixieren wurden die Versuchstiere dekapitiert und enukleiert. Die Nn optici wurden nach sorgfältigem Freipräparieren hinterm Bulbus bis zum Eintritt in die Schädelgrube entfernt. Nach Teilung der Nervenstücke in 4 Segmente wurden sie für weitere 18 Stunden im Fixans belassen. Nach dem Spülen in Phosphatpuffer folgte über zwei Stunden die Nachfixierung in 1%iger OsO_4-Lösung. Danach wurde das Material in Natriumacetat gespült und für weitere 2 Stunden in Uranylacetat gelegt. Nach Entwässerung in der aufsteigenden Acetonreihe (30 - 100 %) wurden die Nervensegmente in Mikropal (Ferak, Berlin) eingebettet. Die eingebetteten Präparate wurden zu Pyramiden mit kleinen Schnittflächen angespitzt, so daß

der quergestreifte Nerv an der Schnittfläche lag. Mit einem LKB-Ultratom wurden Semidünnschnitte gefertigt und für die lichtmikroskopische Betrachtung giemsagefärbt. Die elektronenmikroskopischen Aufnahmen entstanden mit dem Siemens-Elmiskop Ia und dem Zeiss-Elmiskop bei einer Strahlspannung von 80 kV im Vergrößerungsbereich 2 000 - 40 000.

IV. Befunde

Lichtmikroskopische Befunde

Die verschiedenen Gliazelltypen wurden nach folgenden Kriterien benannt:

a) Astrozyten haben einen großen Kern von oft sehr unregelmäßiger Gestalt, ein blasses Karyoplasma und helles Zytoplasma. Die zahlreichen Astrozytenfortsätze sind stark verzweigt. Die Zellgrenze ist nicht oder nur stückweise zu erkennen, was zum Teil in der Struktur des Nervus opticus begründet ist.

b) Oligodendrozyten weisen einen regelmäßigen runden bis ovalen Kern auf. Ihr Karyoplasma und Zytoplasma sind dunkel, das Zytoplasma dunkler als das Karyoplasma. Das Kernchromatin zeichnet sich deutlich ab. Die Zytoplasmaausläufer sind weniger zahlreich und verzweigt als das bei Astrozyten der Fall ist.

c) Mikrogliazellen haben einen länglichen, ovalen oder auch eckig aussehenden Kern mit dunklem Karyoplasma und etwas hellerem Zytoplasma. Ihre Kerne sind deutlich kleiner als Astrozytenkerne.

1) Morphologie der nichtkoagulierten Nerven (Abb. 1)

Eine signifikante Verteilung der Fasern nach ihrem Durchmesser existiert nicht. Es liegen zwar im Zentrum oft dicke Fasern beisammen, dünne Fasern kommen daneben jedoch immer vor, und eine solche Vermischung findet sich auch in der Peripherie. Die Myelinscheiden sind verschieden breit. Ihre gelegentliche feine lamelläre Aufsplitterung wird als Artefakt interpretiert. Die Ausprägung der Myelinscheide ist proportional dem Faserdurchmesser: großkalibrige Fasern haben kräftige, kleinkalibrige haben nur zarte Myelinscheiden. In der pialen Hüllschicht, die immer mehrere zusammenliegende Axonenbündel umgibt, finden sich neben Astrozyten oft mehrere Oligodendrozyten in enger Nachbarschaft, und zwar in den Nahtstellen ("Septenkreuzungen") der Piahülle. Mikrogliazellen lassen sich vereinzelt identifizieren.

2) Morphologie der koagulierten Nerven

Bei den Segmenten des 8 Tage (Abb. 2) nach Koagulation fixierten Nerven grenzen sich die Axonenbündel in ihrer pialen Hülle noch deutlich gegeneinander ab. Aufspaltungen an den Zwischenlamellen der Myelinscheiden zeigen das Stadium der Degeneration an. Einzelne abgelöste Myelinbruchstücke stülpen sich ineinander. Intakte Axonquerschnitte werden wenig gesehen, weil sie degenerierendes Myelin überdeckt. Insgesamt zeigen Fasern mit

größerem Durchmesser und kräftigen Myelinscheiden eine fortgeschrittenere Degeneration, d. h., Einstülpungen und Ballenbildung des Myelins sind stärker als bei Fasern geringeren Durchmessers. Die Gefäßlumina sind weit, an ihren Rändern heben sich neben Neutrophilen und segmentkernigen Zellen auch monozytenähnliche Mikrogliazellen ab. Im Vergleich zum nichtkoagulierten Nerv sind die "Septenkreuzungen" verbreitert, sie wirken ödematös. Zwischen und in den Axonenbündeln selber liegen Oligodendrozyten und Astrozyten, wobei bei beiden Zelltypen die Variabilität der Zellkerngröße und Intensität ihrer Anfärbbarkeit auffallen. Astrozyten liegen jedoch mehr in den Piasepten oder am Rand, teils ragt ihr Karyoplasma in die Axonenbündel hinein. Bei anderen stellt sich das Karyoplasma der in der Piahülle liegenden Zellen blasser dar und kann oft nur mit Hilfe der sich scharf abzeichnenden Membran und dem Nukleolus identifiziert werden. Nahezu immer hebt sich Kernchromatin in diesen Zellen deutlich ab. Der eher langgezogene Zellkern weist viele Einstülpungen auf. Die Farbe des Karyoplasmas der in den Axonenbündeln gelegenen Zellen reicht von wässrig bis tiefdunkelblau. Unterschiedlich große Zellkerne, rund bis nierenförmig mit viel Kernchromatin und einem schmalen Zytoplasmasaum ordneten wir den Oligodendrozyten zu. Mikrogliazellen können zwischen und in den Axonenbündeln gesehen werden. Die sehr verschieden großen Zellkerne in den Axonenbündeln sind überwiegend kleiner als die in der Piahülle liegenden, was für ein gehäufteres Auftreten von Astrozyten im letzteren Bereich spricht.

Nach 14 Tagen (Abb. 3 und 4) verwischen die Grenzen zwischen den einzelnen Axonenbündeln. Diese scheinen auseinanderzufallen, die Piastränge sind noch breiter geworden. Das Myelin ist fragmentiert oder zu Klumpen zusammengeballt. Im giemsagefärbten Originalpräparat fällt dichtes grünblaues Material in lamellären Zwischenräumen von Myelinfragmenten auf; teils ist solches Material in aufsplitternde und auseinanderweichende Myelinringe eingeschlossen. Wie nach Degeneration nach 8 Tagen divergiert die Farbe aller Zellen von nahezu farblos bis tiefblau. Die Nukleoli sind jetzt häufiger aufgelockert, das Kernchromatin gut sichtbar und die Kernmembran relativ scharf abgegrenzt. Vereinzelt sind Mitosen zu beobachten, und zwar bei Astrozyten. Auffällig erscheint, daß die Zellkerngröße des gleichen Zelltyps verschieden geworden ist. Dadurch wird es schwieriger, die einzelnen Zellen nurmehr einem bestimmten Zelltypus zuzuordnen. Fettkörnchenzellen treten auf, deren Zytoplasma sich mit der gleichen Farbintensität darstellt wie ihr Karyoplasma. Zellausläufer können in diesem Degenerationsstadium nicht sicher gesehen und beurteilt werden.

Nach einer Überlebenszeit von vier Wochen (Abb. 5) sind bei deutlicher Verringerung des Myelins nur noch einzelne kleine Bruchstücke und verklumptes My elin im Querschnitt des N. opticus verstreut. Viele Gliazellen liegen in diesem Stadium in veränderter, "modifizierter" Form vor. Astrozyten imponieren mit großem Nukleolus in einem sehr hellen

Karyoplasma. Ihre Kerne haben sich noch vergrößert. Sie besitzen eine unregelmäßigere Gestalt und liegen im Gegensatz zu den früheren Beobachtungen extrem randständig. Die übrigen Zellen zeigen mit vielfältigen Formen und Anfärbbarkeiten das gleiche Bild wie 14 Tage nach Koagulation. Mitosen können nicht mehr beobachtet werden. Fettkörnchenzellen sind noch zahlreicher. Die Gliederung des Nerven in Faserbündel ist nur noch stellenweise angedeutet. Auch hier wird das an Myelinbruchstücken gelegene oder in Myelinballen eingebettete grünblaue Material beobachtet.

10 Wochen nach der Photokoagulation sind nur noch Reste von zerfallendem Myelin vorhanden (Abb. 6 und 7). Zellen mit randständigem Kern und basophil getüpfeltem Zytoplasma sind häufig. Viele Fettkörnchenzellen liegen neben kleinen mittelblauen Zellen mit nicht erkennbarem Nukleolus verstreut im Nervenquerschnitt. Auffällig ist eine nahezu charakteristische Anordnung von Fettvakuolen, die am Zellrand der Astrozyten liegen. Insgesamt ist das Bild weniger polymorph als bei den nach 14 Tagen und vier Wochen untersuchten Nerven. Gefäßlumina stellen sich nur noch spaltförmig dar.

Im Vergleich zu den unbehandelten Nervensegmenten war die Relation der Gliazellzahlen annähernd konstant. Dieser Vergleich bezieht sich auf die Überlebenszeit bis 14 Tage. Später ist die eindeutige lichtmikroskopische Identifizierung mitunter schwierig.

B) Elektronenmikroskopische Befunde

1) Morphologie der nichtkoagulierten Nerven

Mit dem Elektronenmikroskop konnten die Kriterien für die Gliazellzuordnung um die feinstrukturellen Zellelemente erweitert werden.

a) Astrozyten (Abb. 8)

Das Kernchromatin der Astrozyten ist feinflockig gleichmäßig im Karyoplasma verteilt und an der Kernmembran zu einem schmalen Ring verdichtet. Die Filamente haben im hellen kernnäheren Zytoplasmaanteil keine erkennbare Vorzugsrichtung. Einzelne kleine, mit dunklerem Inhalt gefüllte Zisternen des endoplasmatischen Retikulums (ER) stellen sich mit ihrem Ribosomenbesatz dar. Im Zytoplasma liegen wenige freie Ribosomen und einige Ribosomenrosetten. Verdichtungskörper sind vereinzelt vorhanden und die Mitochondrien sind kaum größer als diese. Zwischen Axonenbündeln dominieren filamentenreiche Astrozyten.

b) Oligodendrozyten (Abb. 9)

Bei den Oligodendrozyten ist das Kernchromatin verklumpt, auch im Kernzentrum. Die Kernmembran ist leicht gewellt. Im dichten Zytoplasma heben sich die Zisternen des granulären ER mit ihrem sehr hellen Inhalt neben vielen freien Ribosomen und dichtgepackten Mitochondrien ab, die zahlreicher als bei Astrozyten und unterschiedlich groß sind.

Zytoplasmaausläufer reichen bis in die Myelinscheiden.

c) Mikrogliazellen (Abb. 10)

Auch bei diesen Zellen ist das Chromatin in den länglichen auch angedeutet triangulären Kernen verklumpt, jedoch eher an der inneren Kernmembran konzentriert. Der Golgikomplex der Mikrogliazellen tritt im voluminöseren Teil des Zytoplasmas mit seinem hellen Inhalt deutlich hervor. Die Zisternen des ER sind schmal, unterschiedlich lang, ihr Inhalt verschieden dicht mit variabel dichtem Ribosomensaum. Nur ein Zellfortsatz ist zu beobachten, der sich mit zunehmender Entfernung vom Zellkern verschmälert. Auch beim nichtkoagulierten Nerven liegt im noch breiteren Anteil des Zytoplasmas phagozytiertes Material.

2) Morphologie der koagulierten Nerven

Acht Tage nach Behandlung zeigen nur wenige und vor allem sehr dünne Axone keine oder geringe degenerativen Veränderungen. Das Axoplasma der stärker degenerierten Fasern ist zu einer grauschwarzen inhomogenen Masse im Bild verdichtet, soweit nicht nur noch Myelinknäuel zu sehen sind. Es stellen sich gelegentlich auch erhaltene Axone größeren Kalibers dar. Allerdings zeigt auch ihr Axoplasma zumeist bereits eine Strukturänderung, und zwar gerade an den Stellen, wo sich auch der Myelinring auflöst.

Bei den Astrozyten (Abb. 11) imponieren deutlich längere und breitere Zisternen des endoplasmatischen Retikulums, die regellos im Zytoplasma liegen und große, dicht beisammenliegende Mitochondrien. Nicht bei allen Astrozyten sind jedoch diese feinstrukturellen Veränderungen gleichermaßen ausgeprägt. Manche Astrozyten umschließen vollständig degenerierende Axone. Phagozytosematerial ist mehr als vorher in Mikrogliazellen vorzufinden. Deren ER ist kurz, schmal und zum Teil gekrümmt. Bei ihnen nimmt das Zytoplasma im Vergleich zum Karyoplasma wenig Raum ein. Darin liegen viele nahezu gleich große Mitochondrien (Abb. 12) Zum ersten Male wird eine Mikrogliazelle innerhalb einer Myelinscheide beobachtet. Die Ribosomen liegen jetzt häufiger in Rosetten geordnet vor. Die Zisternen des ER sind noch schmal und relativ kurz. Bei den Oligodendrozyten

(Abb. 13) werden keine Plasmaeinschlüsse beobachtet, die für eine Phagozytosetätigkeit sprächen.

Zwei Wochen nach Koagulation ist die Degenration sichtbar fortgeschritten. Die Astrozyten (Abb. 14) rücken mit mehr phagozytiertem Myelin ins Blickfeld. Sie enthalten große "dense bodies". Mikrogliazellen (Abb. 15) zeigen ein ausgeprägteres ER, die Zisternen sind länger geworden und haben sich teils langkettig aneinandergereiht. Phagozytiertes Myelin ist partiell zu Neutralfett abgebaut. Auffallend große Mitochondrien haben die Oligodendrozyten (Abb. 16). Bei ihnen treten scheinbar Myelinklumpen im Zytoplasma auf. Bei sorgfältiger Untersuchung bei stärkeren Vergrößerungen erkennt man jedoch, daß das Myelin zwar oft dicht dem Zytoplasma anliegt, aber niemals von diesem richtig eingeschlossen wird. Daher kann von einer Phagozytose nicht gesprochen werden. Bei allen drei Zelltypen liegen die Ribosomen überwiegend als Rosetten vor.

Nach vier Wochen stellen sich noch einzelne erhaltene Axone recht unterschiedlichen Durchmessers dar. Öfters sind Gliazellausläufer, wahrscheinlich von Astrozyten, in degenerierenden Myelinscheiden zu finden. (Abb. 17)

Das ER der phagozytierenden Astrozyten hat breite geschlängelte Zisternen. Im Zytoplasma treten Vesikel auf. Exzentrisch liegende Nukleoli wurden beobachtet.(Abb.18)

Die Kerne der Mikroglia sind teils bizarr gestaltet. Auch in diesen Zellen imponiert ihr langkettiges ER. Mikrogliazellen grenzen meistens an Astrozytenplasma. (Abb. 19) Bei den Oligodendrozyten fällt der große Kern im relativ geringen Zytoplasmaraum auf. Die sonst leicht gewellte Kernmembran weist jetzt unregelmäßige und mitunter sehr ausgeprägte Einbuchtungen auf. (Abb. 20)

Nach 10 Wochen liegen im Nervenquerschnitt nur noch ganz vereinzelte myelinumschlossene Axone, von denen aber keines mehr völlig intakt ist.

In den Astrozyten (Abb. 21) mit ihrem typisch verzweigtem oder geschlängeltem ER liegen nur noch einzelne kleine abgerundete Myelinreste neben großen "dense bodies". Im Zytoplasma werden mehr Vesikel gesehen. Die Filamente sind zahlreicher und dichter geworden, was besonders an der äußeren Kernmembran auffällt. Ebenfalls ist bei den Mikrogliazellen (Abb. 22) der größere Anteil des Myelins zu Fett degeneriert. Die Oligodendrozyten zeigen den gleichen Befund wie nach vier Wochen. Sie haben als Besonderheit, die aber auch in früheren Schnitten hin und wieder auffiel, an der äußeren Kernmembran eine perlschnurartige Aufreihung von Ribosomen, und zwar betonter als dies bei den anderen Gliazellen der Fall ist.

V. Zusammenfassung der Befunde

Je größer das Zeitintervall zwischen Schädigung des Nerven und seiner Präparation ist, desto ausgeprägter sind die Veränderungen im Nerv. Während nach acht Tagen noch eine topische Anordnung der einzelnen Axonenbündel gut erkennbar und nach 14 Tagen, erst recht nach vier Wochen nur noch diffus angedeutet ist, existiert nach 10 Wochen keine völlig erhaltene Nervenfaser mehr im von Glianarben durchzogenen Nerv. Die mit den Gliazellen stattgefundenen Veränderungen scheinen kontinuierlich fortgeschritten zu sein.

Zu Beginn der Untersuchungsreihe scheinen vor allem die Astrozyten am aktivsten die Phagozytosetätigkeit aufgenommen zu haben. Sie reagieren auf die Läsion mit einer Kern- und Zytoplasmahypertrophie, Vermehrung und Größenzunahme der Mitochondrien und einem auffälligen Wachstum des endoplasmatischen Retikulums. Bei den Oligodendrozyten konnten keine Zytoplasmaeinschlüsse phagozytierten Materials beobachtet werden. Mikrogliazellen phagozytieren Myelin. Sie wandern dabei auch in den Myelinring des degenerierten Axons ein. 14 Tage nach der Läsion sind die phagozytierenden Gliazellen in ihrem Strukturwandel weitgehend differenziert, auch wenn im Einzelfalle der Degenerationsgrad im gleichen Segment variiert. Bei den Mikrogliazellen sind die Zytoplasmaausläufer kürzer geworden oder völlig verschwunden. Ihr vorher schmales kurzes ER

ist um ein Mehrfaches länger. Ribosomen liegen bei allen Zelltypen im kreisförmigen Verband vor. Bei den Astrozyten sind neben dem breiteren und längeren ER große Mitochondrien neben anderen Zytoplasmastrukturen wie Vesikel und Lysosomen ein Merkmal der Degeneration im Nerv. In einem ganz beachtlichen Ausmaß sind die Astrozyten filamentenreicher geworden. Den phagozytierenden Zellen gemeinsam ist das partiell in Fett umgewandelte Phagozytosematerial. Alle diese Veränderungen sind entsprechend dem Vorhergesagten nach vier Wochen noch deutlicher.

Oligodendrozyten besitzen keine Phagozytosefunktion. Sie weisen bei fortgeschrittener Degeneration ein grösseres Karyoplasma bei geringerem Zytoplasmaraum auf. Die sonst wellige Kernmembran weist unregelmäßige verschieden breite und tiefe Einbuchtungen auf. Oligodendrozyten haben oft besonders große Mitochondrien. Auch "dense bodies", die als Lysosomen gedeutet werden, kommen im Zytoplasma vor. Zwischen den Gliazellen liegen vereinzelt Fibroblasten mit hellem, strukturarmem Zytoplasma neben einzelnen kollagenen Faserbündeln.

Wenn am Zustand des Myelins nur bei großer Flächenübersicht der nach 14 Tagen entfernte Nerv von dem nach vier Wochen entfernten unterschieden werden kann, so bietet der Nerv nach zehn Wochen nur noch eine karge Anzahl vereinzelter myelinumschlossener Axone. Völlig intakt ist indessen keines mehr.

Wie vorher erwähnt, war die Axondegeneration fast immer weiter als die Degenration der Myelinscheide. In den ersten Wochen sahen wir viele lamelläre Auflösungen, Invaginationen und Myelinballenbildungen. Nach vier und besonders nach zehn Wochen fanden wir Myelinreste überwiegend in Phagozyten.

Die Gliazellen zeigen zuletzt auch noch innerhalb des gleichen Zelltyps Unterschiede in Größe und Ausprägung der feinstrukturellen Zellveränderungen. Mikrogliazellen und Astrozyten dominieren.

VI. Diskussion

Die Beobachtung, daß in den beiden ersten Wochen der Degeneration die mit Gliazellen, besonders den Astrozyten und deren Fortsätzen, gebildete piale Trennschicht zwischen den einzelnen Faserbündeln breiter wurde, stimmt dem von Schlote (1970) gezogenen Schluß überein, daß die Degeneration am Nervus opticus an den Stellen einsetzt, wo Astrozytenfortsätze in günstiger Position zum Myelin lägen. Wir gewannen bei dieser Studie ebenfalls den Eindruck, daß die Phagozytose zunächst von Astrozyten neben weniger Mikrogliazellen gesteuert wurde. Erst am Ende des von uns gewählten Zeitraumes herrschten Mikrogliazellen neben Astrozyten vor, und Oligodendrozyten sahen wir nur noch vereinzelt. Diese interpretieren wir gemäß den anfangs erwähnten fixen und mobilen Abbauvorgängen.

Die spärlich gewordenen Oligodendrozyten können wir auf Grund unserer Ergebnisse nicht als Phagozyten bezeichnen. Zwar verändern auch sie sich im Verlauf der Degeneration stark, aber Myelin lag immer nur an und niemals im Zytoplasma. Vaughn und Pease (1970) deuteten in ihrer Arbeit die Zytoplasmaveränderungen der Oligodendrozyten als autolytischen Prozeß.

Eine weitere Frage dieser Arbeit war, ob bei einem anderen experimentellen Eingriff am Nervus opticus - also Photokoagulation statt Enukleation mit oder ohne Durchtrennung

des Tractus opticus und bei elektronenmikroskopischer statt nur lichtmikroskopischer Betrachtung andere Ergebnisse erzielt werden. Was den zeitlichen Ablauf anbetrifft, stellten wir fest, daß acht Tage nach dem Eingriff die Degeneration voll im Gange und nach zehn Wochen nahezu abgeschlossen war. Darin stimmen wir mit Lin und Ingram (1973) überein, die nach den erstgenannten Versuchsmethoden verfuhren.

Die Frage nach der Existenz efferenter Fasern müssen wir aus anatomischer Sicht verneinen. Mit dem Elektronenmikroskop konnten wir zuletzt keine wirklich noch erhaltene Faser finden.

Mit Hilfe der elektronenmikroskopischen Untersuchungen ergab sich, daß die Axondegeneration fortgeschrittener war als der Myelinscheidenzerfall. Dies stimmt mit dem bei Ratten gewonnenen Ergebnis von Schlote (1970) überein. Erhärtend für eine schneller einsetzende Axondegeneration ist, daß wir fast nie bei auch nur gering veränderter Myelinscheide ein intaktes Axon registrierten. Im Axoplasma traten in keinem Degenrationsstadium Strukturen auf, die Hinweis für eine Autophagozytose hätten sein können. Wir sahen stattdessen Axonverdichtungen und Koagelbildungen. Cook (1974) beschrieb, daß Zellen in degenerierende Optikusfasern einwandern. Eintrittsstelle sollen die Ranvier'schen Schnürringe sein. Wir

beobachteten Mikrogliazellen in Myelinringen. Nach unserer Auffassung handelt es sich bei Cooks Zellen ebenfalls um Mikroglia und nicht um Oligodendrozyten. Neben eingewanderter Mikroglia fanden wir auch Astrozytenfortsätze in Myelin. Ob auch Oligodendrozyten ins Myelin eindringen und schließlich mit diesem phagozytiert werden haben wir nicht gefunden.

Aus dem Blut stammende Makrophagen sahen wir nicht. Bei unserer Versuchsmethode erwarteten wir auch nicht, daß sich gliazellfremde Makrophagen am Abbau beteiligen. Wir können die Ergebnisse der Arbeit von Stenwig (1972) bestätigen, daß die Art der Läsion die Phagozytentypen bestimmt.

VII. Zusammenfassung

Untersucht wurde die Degeneration des Nervus opticus nach Photokoagulation an vier gesunden Katzen. Die Überlebenszeit der Versuchstiere reichte von acht Tagen bis zehn Wochen. Entnommen wurde der vom Bulbus bis zum Eintritt in die Schädelgrube reichende Abschnitt des Nerven.

Nach acht Tagen Überlebenszeit war die Degeneration voll im Gange. Zwar waren die einzelnen Faserbündel im Querschnitt des Nerven noch gut gegeneinander abgegrenzt, aber die größere Zahl der Axone zeigte Veränderungen im Sinne der Degeneration.

Axone degenerieren vor ihrer Myelinscheide. Dicke Fasern mit kräftigen Myelinscheiden weisen oft eine fortgeschrittenere Degeneration auf als dünne Fasern.

Astrozyten, Oligodendrozyten und Mikrogliazellen zeigen im Vergleich zur Neuroglia im nichtkoagulierten Nerv große Variabilität in Zellkerngröße und der Intensität ihrer Anfärbbarkeit.

Im frühen Stadium wird die Phagozytose von den Astrozyten gesteuert neben weniger Mikrogliazellen. Beim nach 14 Tagen entfernten Nerv konnten wir Astrozyten im Mitosestadium sehen. Nach vier Wochen ist phagozy-

tiertes Material teilweise zu Neutralfett umgebaut. Mikrogliazellen kommen in Myelinscheiden vor, desgleichen Astrozytenfortsätze.

Oligodendrozyten phagozytieren nicht. Sie zeigen ein Wachstum des Karyoplasmas, perlschnurartige Aufreihung von Ribosomen längs ihrer äußeren Kernmembran, große Mitochondrien neben "dense bodies".

Zehn Wochen nach Koagulation ist die Wallersche Degeneration nahezu abgeschlossen. Glianarben durchziehen den Nerv. Nur noch vereinzelte Markklumpen sind sichtbar. Viele Fettkörnchenzellen stellen sich dar. Astrozyten mit ihren extrem randständigen Kernen tragen in charakteristischer Anordnung Fettvakuolen an ihrem Zellrand. Oligodendrozyten identifizieren wir nur wenig. Ob sie mit dem Myelin phagozytiert werden können wir nicht mit Sicherheit sagen. Andere phagozytierende Zellen als Astrozyten und Mikroglia beobachteten wir nicht.

Da wir auch bei größtmöglicher Vergrößerung kein erhaltenes Axon mehr sahen, verneinen wir die Existenz efferenter Fasern im Nervus opticus.

VIII. Literaturverzeichnis

BARRY, J. S., Somatofugal events in Wallerian degeneration: A conceptual overview.
Brain Res. 59: 1 - 18 (1973)

CAJAL, S. Ramón y, Degeneration und regeneration of the nervous system.
Trans. and ed. by R.M. May, N.Y., Hafner (1928)

COLLINS, G. H. et al., The ultrastructure of myelin and axonal alterations in sciatic nerves of thiamine deficient and chronically starved rats.
Acta Neuropath. (Berl.), 3: 511 - 521 (1969)

COOK, R. D. and WISNIEWSKI, H. M., The role of oligodendroglia and astroglia in Wallerian degeneration of the optic nerve.
Brain Res. 181: 267 - 286 (1973)

COOK, R. D., Observations on glial cells within myelin sheaths in degenerating optic nerves.
J. of Neurocytology, 3 : 737 - 751 (1974)

CAMMERMEYER, J., Morphologic distinctions between oligodendrocytes and microglial cells in the rabbit cerebral cortex.
Am. J. of Anat., 118: 227 - 248 (1966)

van CREVEL, H., VERHAART, W. J. C., The rate of secondary degeneration in the central nervous system. II. The optic nerve of the cat.
J. Anat. (Lond.) 97: 451 - 464 (1963)

DANIEL, P. M., STRICH, S., Histological observations on Wallerian degeneration in the spinal cord of the baboon papio papio.
Acta Neuropath. (Berl.), 12: 314 - 328 (1969)

DONOVAN, A., The nerve fibre composition of the cat optic nerve.
J. Anat. 101, 1 - 11 (1967)

FRIEDE, R., MARTINEZ, A. J., Analysis of axon-seheath relations during early Wallerian degeneration.
Brain Res. 19: 199 - 212 (1970)

GUILLERY, R. W., Light- and electronmicroscopical studies of axons. Cont. Res. Methods in Neuroanatomy ed. by J. H. Nauta, S.O.E. Ebbesson, 77 - 106 (1970)

HIRANO, A., LEVINE, S., ZIMMERMAN, H. M., Remyelination in the central nervous system after cyanide intoxication.
J. Neuropath. Exp. Neurol. 27, 234 - 245 (1968)

HIRANO, A., In: The structure and function of nervous tissue. Titel: The pathology of the central myelinated axon.
Ac. Press N.Y. and Lond., ed. by Bourne, 5: 73 - 156 (1972)

JAKOB, A., In: Histologische und histopathologische Arbeit über die Großhirnrinde. 5: Titel: Über die feinere Histologie der sek. Faserdegeneration der weißen Substanz des Rückenmarkes (mit bes. Berücksichtigung der Abbauvorgänge); (Hrsg. F. Nissl und A. Alzheimer) 1 - 181 (1912)

KNICK, A., Über die Histologie der sek. Degeneration im Rückenmark.
J. Psychol. Neurol. 12: 20 - 22 (1908)

KONIGSMARK, B. W., SIDMAN, R. L., Origin of brain macrophages in the mouse.
J. Neuropath. exp. Neurol. 22: 643 - 676 (1963)

KRUGER, L. and HAMORI, J., An electronmicroscopic study of dendritic degeneration in the cerebral cortex resulting from laminar lesions.
Exp. Brain Res. 10 (1): 1 - 16 (1970)

KRUGER, L. and MAXWELL, D. S., Electron microscopy of oligodendrocytes in normal rat cerebrum.
Am. J. Anat. 118: 411 - 435 (1966)

KRUGER, L. and MAXWELL, D. S. , Wallerian degeneration in the optic nerve of a reptile. An electronmicroscopic study.
Am. J. Anat. 125: 247 - 270 (1969)

LAMPERT, P. W. , Demyelination and remyelination in experimental allergic encephalomyelitis. Further electron microscopic ebservations.
J. Neuropath. Exp. Neurol. 24: 371 - 385 (1965)

A comparative electron microscopic study of reaction, degenerating, regenerating and dystrophing axons.
J. Neuropath. Exp. Neurol. 26/3: 345 - 358 (1967)

LAMPERT, P. W. and SCHOCHET, S. S., Demyelination and remyelination in lead neuropathy.
J. Neuropath. Exp. Neurol. 27: 527 - 539 (1968)

LIN, H. and INGRAM, W. R., Axonal degenration in the peripheral optic pathway of the cat.
Exp. Neurol. 39: 234 - 248 (1973)

MC MAHAN, U. J., Fine structure of synapses in the dorsal nucleus of the lateral geniculate body of normal and blinded rats.
Z. Zellforsch. 76: 116 - 146 (1967)

MASUROVSKY, E. B., BUNGE, M. B. and BUNGE, R. P., Cytological studies of organotypic cultures of rat dorsal root ganglia following X-irridiation in vitro. II. Changes in Schwann cells, myelin sheaths and nerve fibers.
J. Cell. Biol. 32: 497 - 518 (1967)

MAXWELL, D. S. and KRUGER, L., The fine structure of astrocytes in the cerebral cortex and their response to focal injury produced by heavy ionizing particles.
J. Cell. Biol. 25: 141 - 157 (1965)

MORI, S. and LEBLOND, C. P., Identification of microglia in light and electron microscopy.
J. Comp. Neurol. 135: 57 - 79 (1969)

MÖGNAINI, E. and WALBERG, F., Ultrastructure of neuroglia.
Ergebn. Anat. Entwicklungsgesch. 37: 194 - 236 (1964)

MÖGNAINI, E., "Dark cells" in electron micrographs from the cns of vertebrates.
J. Ultrastruct. Res. 12: 235 - 236 (1965)

PECCI SAAVEDRA, J., VACCAREZÄ A, O. L. and MASCITTI, T. A., Degeneration in the parvocellular portion of the lateral geniculate nucleus of the cebus monkey. A light and electron microscope study.
Z. Zellforsch. 93: 164 - 181 (1969)

RIO-HORTEGA, P. del, Microglia.
In: Cytology and Cellular Pathology of the Central Nervous System. Ed. W. Penfield, N. Y., P. B. Hoeber Inc., 2: 481 - 534 (1932)

SCHLOTE, W., Nervus opticus und experimentelles Trauma. Springer-Verlag (Berl.) (1970)

SINGER, M., Penetration of labelled aminoacids into the peripheral nerve fibre from surrounding body fluids.
In: G. E. Wolstenholme and M. O'Connor (Ed.), Growth of the nervous system, a CIBA-Foundation Symposium, Little, Brown, Bost., Mass., 200 - 214 (1968)

STANEK, J., Makrophagen im ZNS.
In: Symposia Biologica Hungarica, 117 - 130 (1959)

STENWIG, A., The origin of brain macrophages in traumatic lesions, Wallerian degeneration and retrograde degenration.
J. of Neuropath. and Exp. Neurol. 31: 696 - 704 (1972)

STONE, J. and HOLLÄNDER, H., Optic nerve axon diameters measured in the cat retina: some funktional considerations.
Exp. Brain Res. 13: 498 - 503 (1971)

TANI, E. and EVANS, J. P., Electron microscopic studies of vertebral swelling. II. Alteration of myelinated nerve fibers.
Acta Neuropath. 4: 604 - 623 (1965)

TANI, E., Electron microscopic study on Wallerian degeneration of the optic nerve.
J. Neuropath. Exp. Neurol. 23: 162 (abstract) (196

TREFF, W. M., MEYER-KÖNIG, E. and SCHLOTE, W. , Morphometric analysis of al fibre system in the central nervous system.
J. of Microscopy 95: 337 - 343 (1972)

TURNER, J. and SINGER, M., The ultrastructure of Wallerian degeneration in the severed optic nerve of the newt.
Anat. Res. 181: 267 - 286 (1974)

VAUGHAN, D. W. and PETERS, A., Neuroglial cells in the cerebral cortex of rats from young adulthood to old age: an electron microscope study.
J. of Neurocytology 3: 405 - 429 (1974)

VAUGHN, J. E. and PETERS, A., Electron microscopy of the early postnatal development of fibrous astrocytes.
Am. J. of Anat. 121: 131 - 152 (1967)

VAUGHN, J. E. , Electronmicroscopic study of vascular response to axonal degenration in the rat optic nerve. Z. Zellforsch. 94: 293 - 324 (1965)

VAUGHN, J. E. and PEASE, D. C., Electron microscopic studies of Wallerian degeneration in rat optic nerves. II. Astrocytes, oligodendrocytes and adventitial cells. J. Comp. Neurol. 140: 207 - 226 (1970)

VAUGHN, J. E., HINDS, P. L. and SKOFF, R. P. , Electron microscopic studies of Wallerian degenration in rat optic nerves. The multipotential glia. J. Comp. Neurol. 140/2: 175 - 206 (1970)

VAUGHN, J. E., and PETERS, A., A third neuroglial cell type. An electron microscopic study. J. Comp. Neurol. 133: 269 - 288 (1968)

VAUGHN, J. E. and SKOFF, R. P., Neuroglia in experimentally altered central nervous system. In: The structure and function of nervous tissue. Ed. by G. H. Bourne, Acad. Press. N.Y. 5: 39 - 72 (1972)

WEBSTER, H. de F. , Transient, vocal accumulation of axonal mitochondria during the early stages of Wallerian degeneration. J. Cell. Biol. 12: 361 - 384 (1962)

WENDELL-SMITH, C. P., BLUNT, M. J., BALDWIN, F., The fine structural caracterization of macroglial cell types.
J. Comp. Neurol. 127: 219 - 239 (1966)

WESTRUM, L. E., Electron microscopy of degeneration in the lateral olfactory tract and plexiform layer of the prepyriform cortex of the rat.
Z. Zellforsch. 98: 157 - 187 (1969)

ABBILDUNGEN

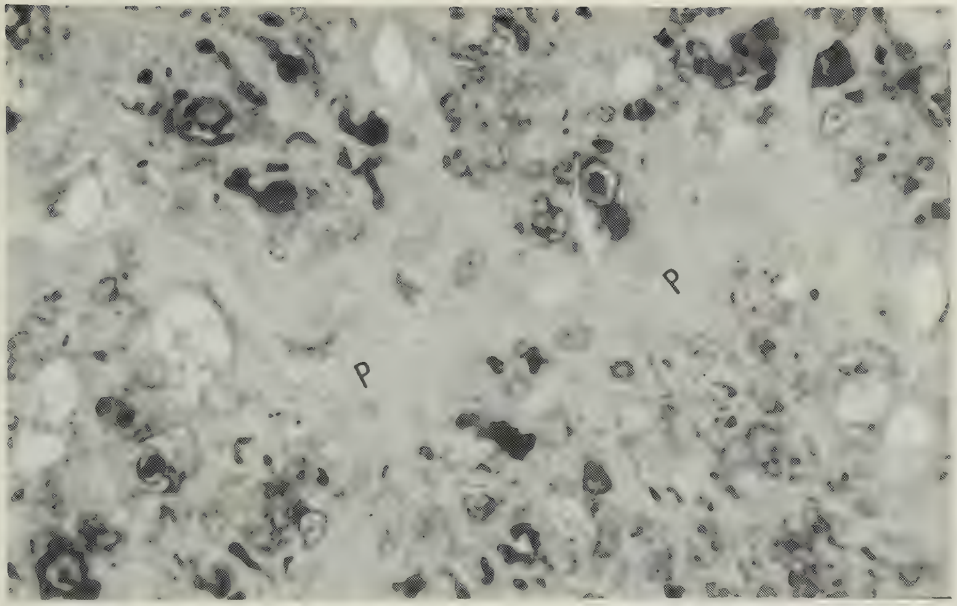
Abb. 1: (oben) Querschnitt eines nichtkoagulierten Nerven.

Abb. 2: (unten) Nerv 8 Tage nach Koagulation.
A (Astrozyt), O (Oligodendrozyt)

A
D

Abb. 3 (oben): Koagulierter Nerv nach 14 Tagen.
Myelinklumpen. Verbreiterte Piasepten (P).

Abb. 4 (unten): Zellkern im Mitosestadium. Zeitraum:
14 Tage nach Koagulation. M (Mitose)


P
P

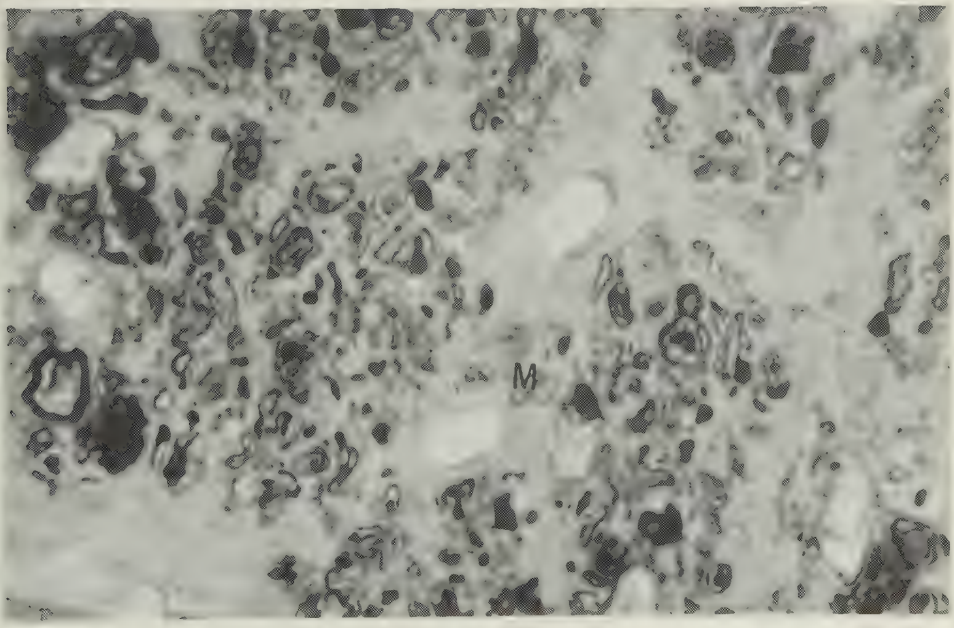
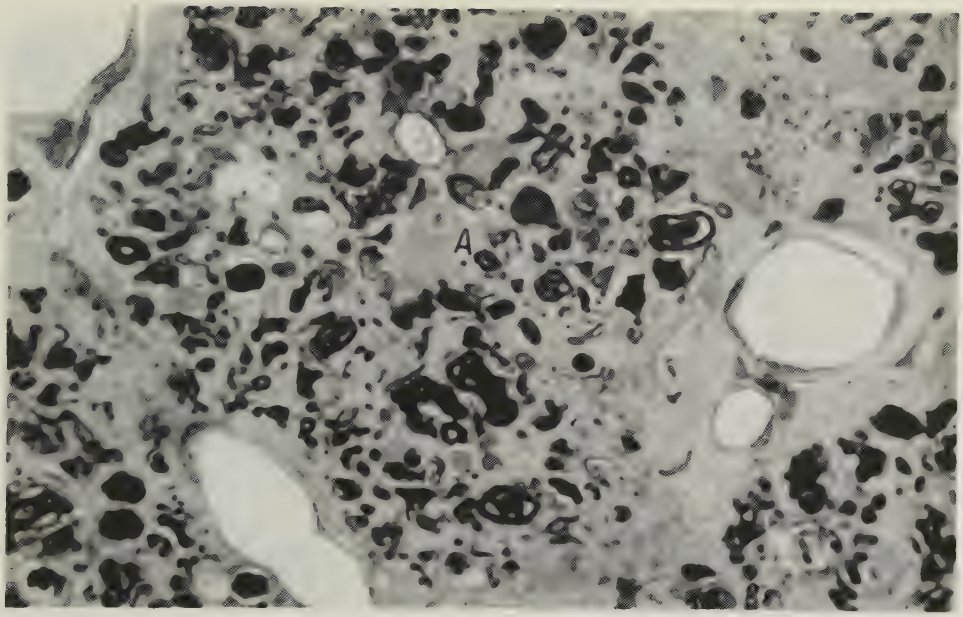

M

Abb. 5 (oben): Astrozyt (A) mit randständigem Kern und aufgelockertem Nukleolus. Zeitraum: 4 Wochen nach Koagulation.

Abb. 6 (unten): Myelinreste (M). Fettvakuolen (F) um Astrozyten (A). Zeitraum: 10 Wochen nach Koagulation.


A

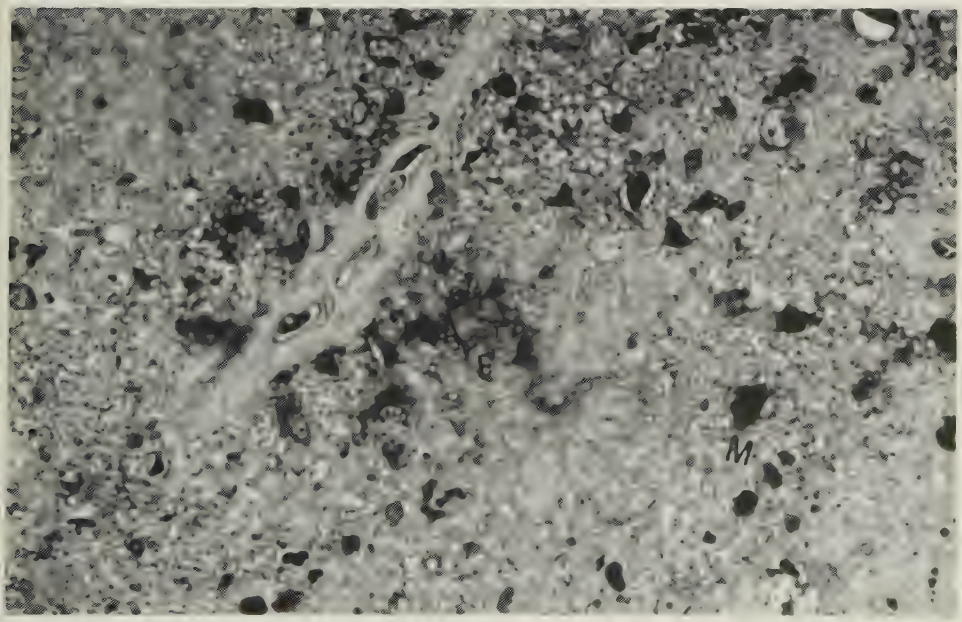

B
M

Abb. 7: Querschnitt des Nerven 10 Wochen nach Koagulation. Viele Fettkörnchenzellen (F).

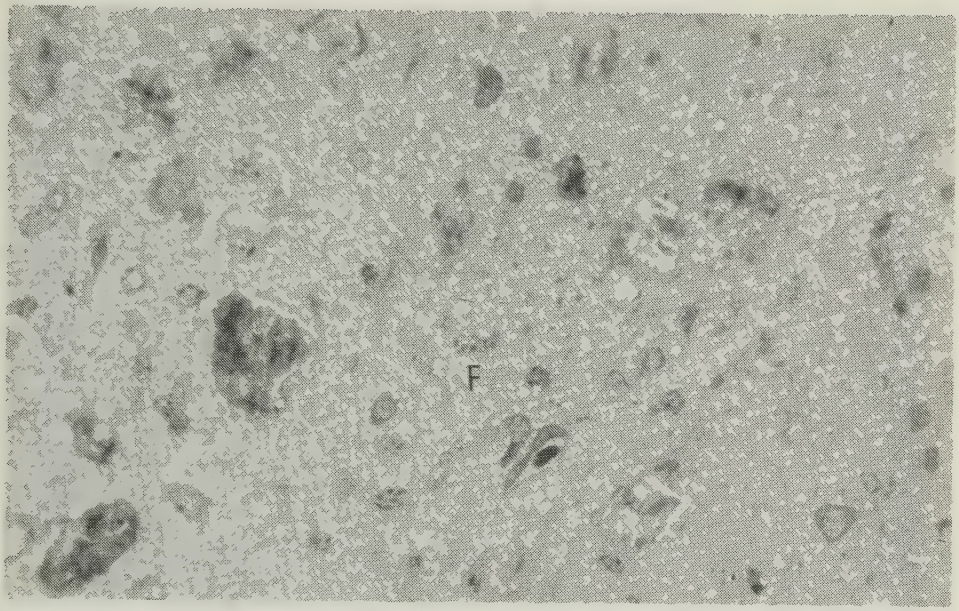

F

Abb. 8: Filamentenreicher Astrozyt zwischen Axonenbündeln und anderen astrozytären Zellausläufern. M (Mitochondrien), ER (endoplasmatisches Retikulum).

Nichtkoagulierter Nerv.

Aufnahme mit dem Siemens Elmiskop I a bei 10 000facher Vergrößerung.

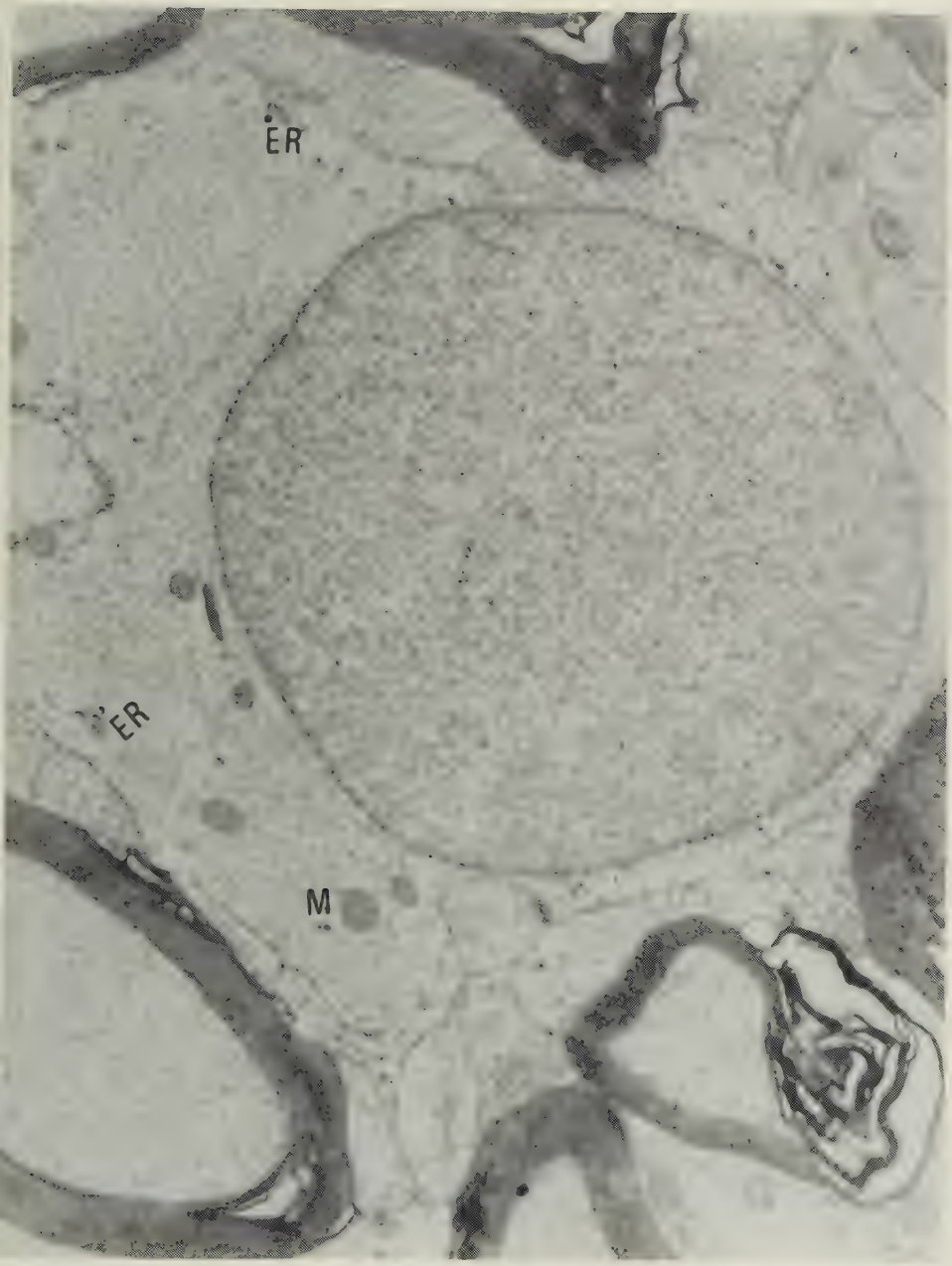

ER
ER
M

Abb. 9: Oligodendrozyt. Verklumptes Kernchromatin. Zisternen des granulären endoplasmatischen Retikulums (ER) mit hellem Inhalt. Dichtgepackte Mitochondrien (M).

Aufnahme mit dem Siemens Elmiskop I a bei 10 000facher Vergrößerung.

M
ER

Abb. 10: Mikrogliazelle mit länglichem, angedeutet triangulärem Kern. Deutlich der Golgikomplex (G) im voluminöseren Teil des Zytoplasmas. Schmale, verschieden lange Zisternen des endoplasmatischen Retikulums mit unterschiedlich dichtem Inhalt.

Aufnahme mit dem Siemens Elmiskop I a bei 10 000facher Vergrößerung.

G

Abb. 11: Astrozyt 8 Tage nach Koagulation. Man sieht die längeren und breiteren Zisternen des ER und große, dicht beisammen liegende Mitochondrien. (M)
Aufnahme mit dem Siemens Elmiskop I a bei 12 000facher Vergrößerung.

M
I
ER

Abb. 12: Phagozytierende Mikrogliazelle mit annähernd zentral gelegenem Nukleolus. Kleines, teils gekrümmtes ER (-). Peripher Axone in unterschiedlichem Ausmaß der Degeneration. Im Vergleich zum Karyoplasma fällt der geringe Zytoplasmaraum auf.
Aufnahme mit dem Siemens Elmiskop bei 10 000-facher Vergrößerung.

ER

Abb. 13: Oligodendrozyt mit dicht anliegendem Myelin. ER (endoplasmatisches Retikulum) und der Golgiapparat (G) heben sich hell gegen das Zytoplasma ab.
Aufnahme mit dem Siemens Elmiskop bei 12 000-facher Vergrößerung.

G
ER

Abb. 14: Phagozytiertes Myelin in Astrozytenplasma. Charakteristisches endoplasmatisches Retikulum (ER). Ribosomen (R) liegen zu Rosetten geordnet im Zytoplasma.
Aufnahme mit dem Zeiss Elmiskop bei 20 000-facher Vergrößerung.

R
ER

Abb. 15: Zytoplasma einer Mikrogliazelle zwischen Astrozytenausläufern. Überwiegend langkettiges endoplasmatisches Retikulum (ER) mit unregelmäßigem Ribosomensaum. Zum Teil liegt phagozytiertes Myelin als Neutralfett vor. Zeitraum: 14 Tage nach Koagulation. Aufnahme mit dem Zeiss Elmiskop bei 20 000facher Vergrößerung.

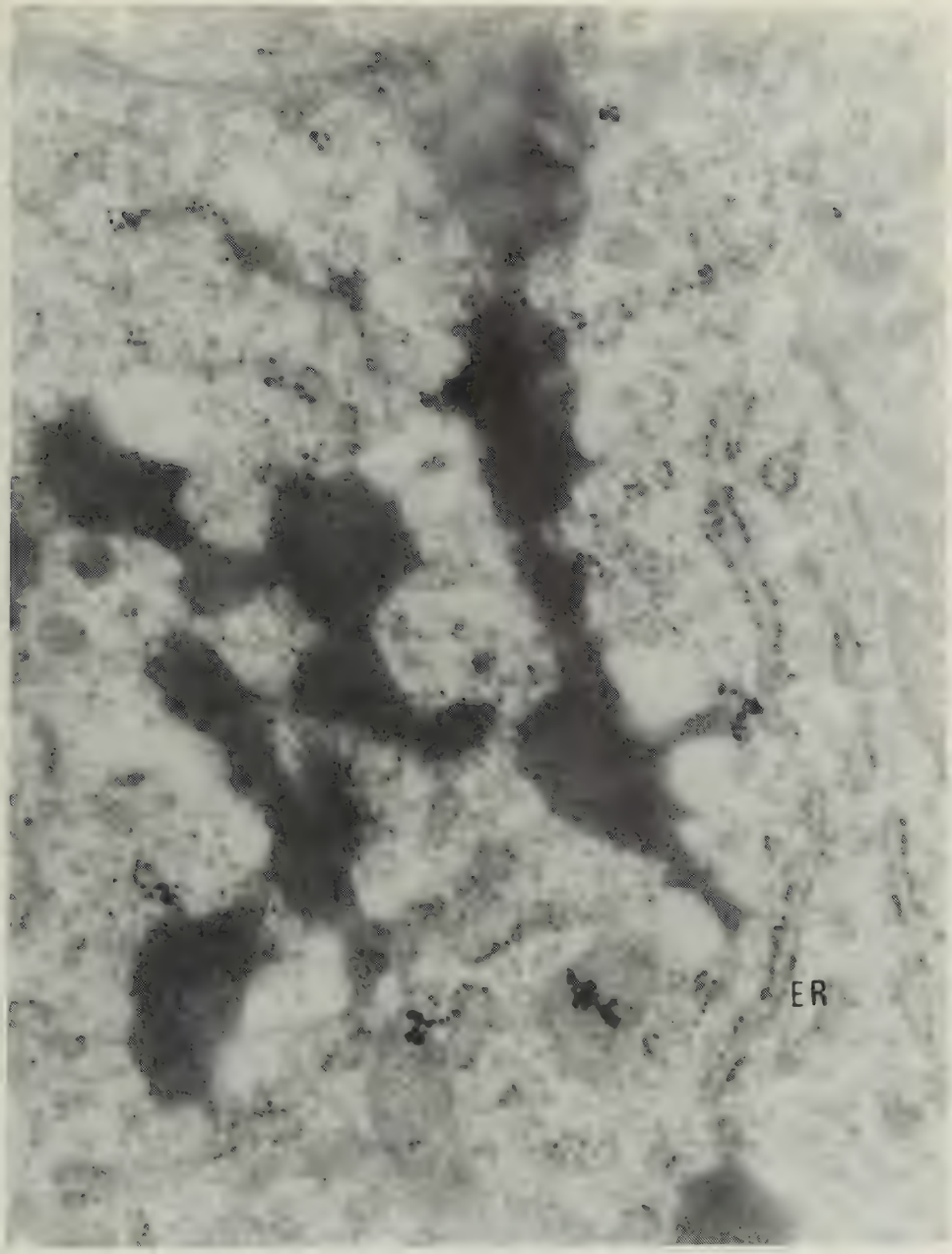

ER

Abb. 16: Oligodendrozyt 14 Tage nach Koagulation.
Riesenmitochondrien (M).
Aufnahme mit dem Zeiss Elmiskop bei 20 000-facher Vergrößerung.

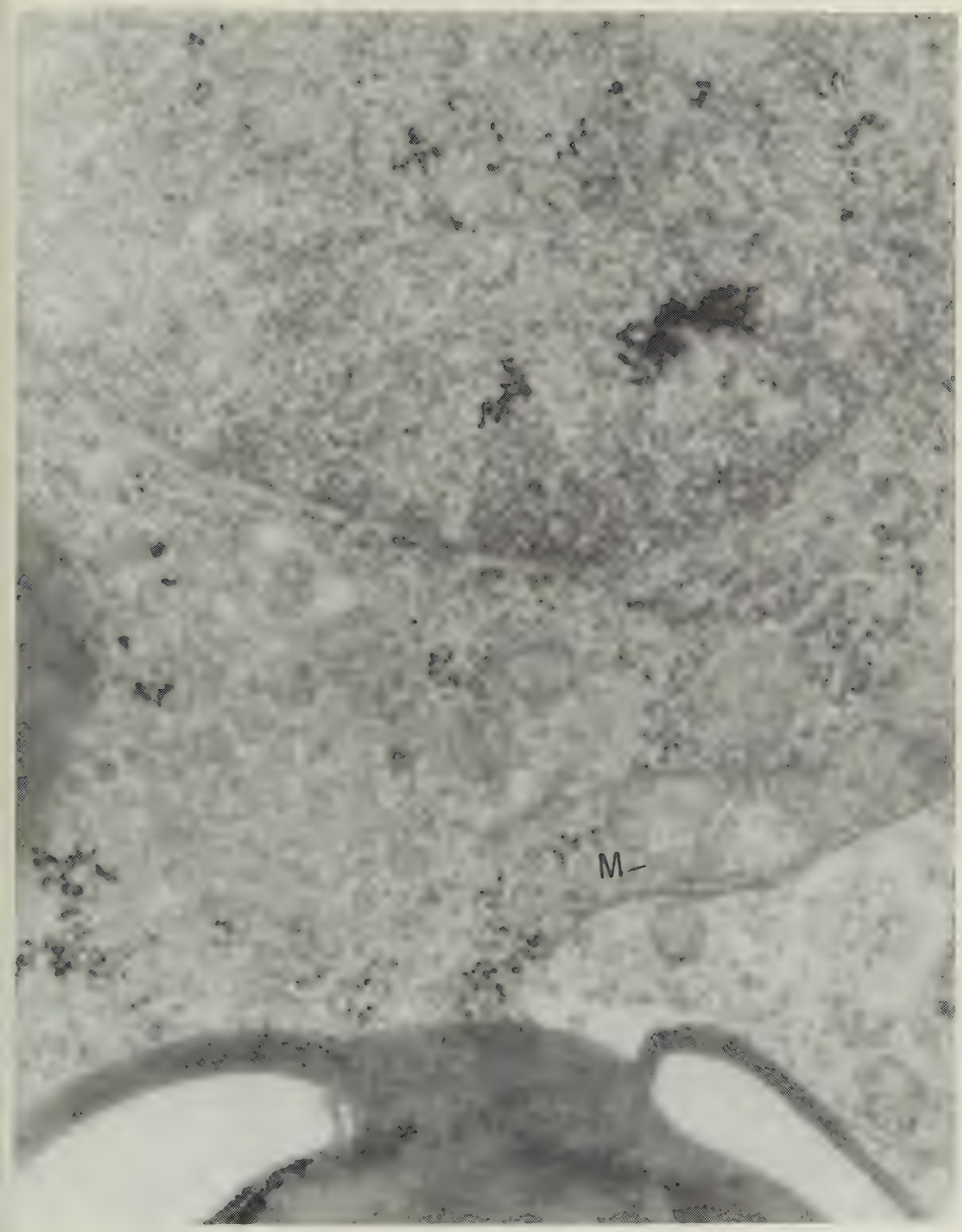

M

Abb. 17: 4 Wochen nach Koagulation stellen sich noch Axone mit ihren Myelinscheiden recht unterschiedlichen Durchmessers dar. Nichtmyelinisierte und von Axonen kaum unterscheidbare Bereiche betrachten wir als Gliazellausläufer. Aufnahme mit dem Siemens Elmiskop bei 10 000-facher Vergrößerung.

Abb. 18: Phagozytierender Astrozyt 4 Wochen nach Koagulation. Typisches breites und gekrümmtes endoplasmatisches Retikulum (ER). Aufnahme mit dem Zeiss Elmiskop bei 12 000facher Vergrößerung.

ER

Abb. 19: Phagozytierende Mikrogliazelle 4 Wochen nach Koagulation. Am unteren Teil des Zellkerns ein schmales langkettiges endoplasmatisches Retikulum (ER). Links und rechts neben der Zelle phagozytierende Astrozyten.
Aufnahme mit dem Siemens Elmiskop I a bei 10 000facher Vergrößerung.

ER

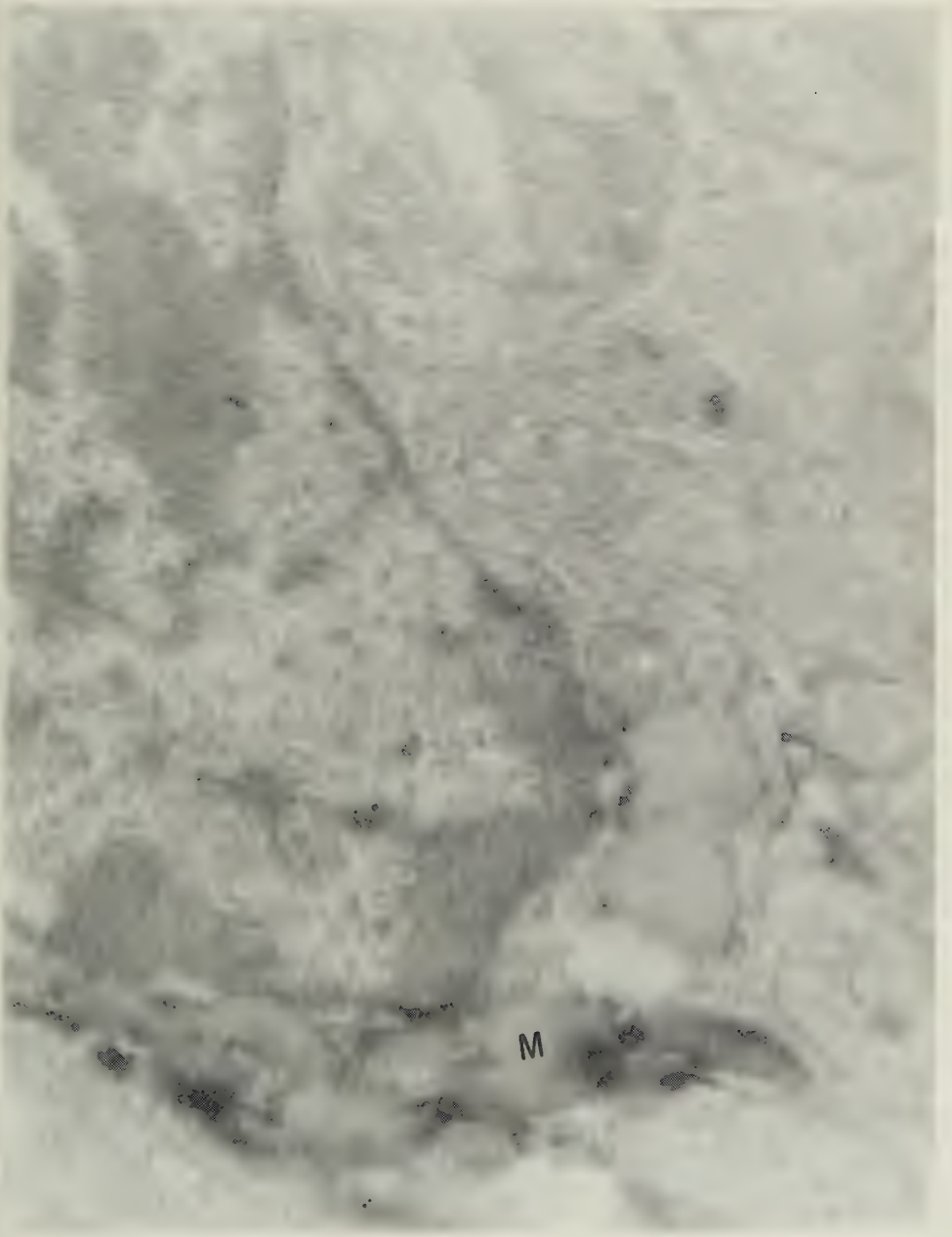
Abb. 20: Oligodendrozyt 4 Wochen nach Koagulation. Typisch das lichte endoplasmatische Retikulum (ER). Links oben Desmosomen zwischen Oligodendrozyten- und Astrozytenmembran. Aufnahme mit dem Siemens Elmiskop bei 10 000facher Vergrößerung.

D
ER

Abb. 21: Astrozyt 10 Wochen nach Koagulation mit typisch verwzeigtem ER. Einzelne abgerundete Myelinreste (M) im Zytoplasma. Vesikel (V). Aufnahme mit dem Zeiss Elmiskop bei 12 000facher Vergrößerung.

M
ER
V

Abb. 22: Mikrogliazelle 10 Wochen nach Koagulation.
Zu Fett degeneriertes Myelin (M).
Aufnahme mit dem Zeiss Elmiskop bei 12 000-facher Vergrößerung.


M

Herrn Professor Dr. med. D. von Keyserlingk danke ich herzlich für die Überlassung des Themas und für die freundliche Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit.

Mein Dank gilt auch besonders Herrn Dr. Eysel und Herrn Dr. Stange vom Physiologischen Institut sowie den Assistentinnen und Mitarbeitern des Anatomischen Institutes der Freien Universität Berlin, die mir bei der technischen Vorbereitung eine große Hilfe waren.

Lebenslauf

Geboren am 16.2.1942 in Stuttgart als drittes Kind von Gertrud und Albert Riss.

Schulische Ausbildung: 1948 bis 1956 Besuch der Grund- und Volksschule in Stuttgart.

1956 - 1959 Lehre zum Versicherungskaufmann.

1959 - 1964 Tätigkeit als Versicherungssachbearbeiterin.

1962 - 1965 Besuch des Abendgymnasiums und Abitur am Eberhard-Ludwigs-Gymnasium in Stuttgart.

Studium: Wintersemester 1965 Beginn des Medizinstudiums an der FU Berlin.

1968 Physikum in Berlin. Zwei klinische Semester in Wien und Kiel.

1972 Staatsexamen an der FU Berlin. Medizinalassistentenzeit an verschiedenen Berliner Kliniken.

1974 Approbation als Ärztin. Ein Jahr Assistenzärztin auf der Dermatologischen Station im Rudolf-Virchow-Krankenhaus. Anschließend Tätigkeit in der Forschungsabteilung für Elektronenmikroskopie der FU Berlin und Erstellung der Dissertation unter der Leitung von Prof. Dr. D. von Keyserlingk.